

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum 15. Januar 2004 (15.01.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer WO 2004/005326 A3

- (51) Internationale Patentklassifikation7: A61K 47/48
- C07K 5/06,
- (21) Internationales Aktenzeichen:
- PCT/EP2003/007415
- (22) Internationales Anmeldedatum:

9. Juli 2003 (09.07.2003)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

- 9. Juli 2002 (09.07.2002) DF 102 30 875.6 11. Februar 2003 (11.02.2003) 103 05 531.2
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): MORPHOCHEM AKTIENGELLSCHAFT FÜR KOMBINATORISCHE CHEMIE [DE/DE]; Gmunder Str. 37-37a, 81379 München (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DOEMLING, Alexander [DE/DE]; Franckensteinstrasse 9 A, 81243 München (DE). WEBER, Lutz [DE/DE]; Edelweissstrasse 8, 82110 Germering (DE).

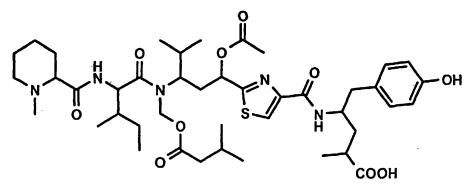
- (74) Gemeinsamer Vertreter: FORSTMEYER, Dietmar usw.; Boeters & Lieck, Bereiteranger 15, 81541 München
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- Veröffentlichungsdatum des internationalen 19. Februar 2004 Recherchenberichts:

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

- (54) Title: TUBULYSIN CONJUGATES
- (54) Bezeichnung: TUBULYSINKONJUGATE



Tubulysin A

- (57) Abstract: The invention relates to novel tubulysin conjugates (e.g. of tubulysin A) and the use thereof in the treatment of cancer diseases. .
- (57) Zusammenfassung: Die Vorliegende Erfindung betrifft neue Tubulysin-Konjugate (z. B. von Tubulysin A) sowie deren Verwendung zur Behandlung von Krebserkrankungen.

WO 2004/005326 A3



Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Internation pplication No PCT/EP 03/07415

			,
A. CLASSII IPC 7	FICATION OF SUBJECT MATTER C07K5/06 A61K47/48		
		. ***	•
According to	International Patent Classification (IPC) or to both national classification	ation and IPC	
	SEARCHED:	···	
	cumentation searched (classification system followed by classification CO7K A61K	on symbols)	
Documentat	ion searched other than minimum documentation to the extent that s	uch documents are incl	luded in the fields searched
Electronic da	ata base consulted during the International search (name of data bas	se and, where practical	al, search terms used)
EPO-In	ternal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBAS	SE, SCISEARCH	H, CHEM ABS Data, CANCERLIT
C. DOCUME	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the rek	evant passages	Relevant to claim No.
Y	SASSE F ET AL: "Tubulysins, new cytostatic peptides from myxobact acting on microtubuli production, isolation, physico-chemical and b properties" JOURNAL OF ANTIBIOTICS, JAPAN ANT RESEARCH ASSOCIATION. TOKYO, JP, vol. 53, no. 9, September 2000 (2 pages 879-885, XP009014740 ISSN: 0021-8820 the whole document WO 98 13375 A (BIOTECHNOLOG FORSO; SASSE FLORENZ (DE); HOEFLE GERHA 2 April 1998 (1998-04-02) the whole document	Piological TIBIOTICS 2000-09),	1-6
X Furth	er documents are listed in the continuation of box C.	χ Patent family	members are listed in annex.
"A" docume consid "E" earier diling d "L" docume which in citation "O" docume other n "P" docume later th	ate it which may throw doubts on priority claim(s) or is cited to establish the publication date of another is or other special reason (as specified) ant referring to an oral disclosure, use, exhibition or neans and published prior to the international filling date but an the priority date claimed	or priority date an cited to understan invention "X" document of particle cannot be conside involve an inventi- "Y" document of particle cannot be conside document is comb in the art. "&" document member	blished after the international filing date and not in conflict with the application but and the principle or theory underlying the cutar relevance; the claimed invention level novel or cannot be considered to when the document is taken alone cutar relevance; the claimed invention ered to involve an inventive step when the bined with one or more other such docubined with one or more other such docubination being obvious to a person skilled
	7 November 2003	Date of mailing of 28/11/2	the international search report
Name and n	nailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Ear. (-31-70) 340-3116	Authorized officer	_



Internation Repplication No PCT/EP 03/07415

		PCT/EP C	13/0/415	
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	-	Relevant to claim No.	
Y	GREENWALD R B: "PEG drugs: an overview" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL, vol. 74, no. 1-3, 6 July 2001 (2001-07-06), pages 159-171, XP004297521 ISSN: 0168-3659 the whole document		1-4,6	
Υ .	DUNCAN R ET AL: "Polymer-drug conjugates, PDEPT and PELT: basic principles for design and transfer from the laboratory to clinic" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL,		1-4,6	
	vol. 74, no. 1-3, 6 July 2001 (2001-07-06), pages 135-146, XP004297519 ISSN: 0168-3659 the whole document			
Y	GARNETT MARTIN C: "Targeted drug conjugates: Principles and progress" ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS,		5,6	
•	vol. 53, no. 2, 17 December 2001 (2001-12-17), pages 171-216, XP002261805 ISSN: 0169-409X			
. •	page 205, left-hand column, paragraph 2 -page 208, right-hand column, paragraph 2 			

International application No. PCT/EP 03/07415

Box I	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)
This inte	rnational search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:
1.	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2.	Claims Nos.: 1 (in part) because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such
	an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
	see further INFORMATION SHEET PCT/ISA/210
3.	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Вох П	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)
This Inte	rnational Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
	and avandemental about
	see supplemental sheet
1.	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark	on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
	No protest accompanied the payment of additional search fees.

International application No. PCT/EP 03/07415

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, namely

1. Claims 1-4, 6

1.1 Claims 1, 2 and 6 (in part), 3 and 4 (in full)

conjugates consisting of a tubulysin compound, a linker and a polymer as well as related subjects.

1.2 Claims 1, 2 and 6 (in part), 5 (in full)

conjugates consisting of a tubulysin compound, a linker and a biomolecule as well as related subjects.

Please note that all the inventions specified under point 1, though not necessarily linked by a common inventive concept, could be searched in full without entailing added effort that would have justified an additional search fee.

Continuation of I.2

Claim: 1 (in part)

The current Claim 1 relates to a disproportionately large number of possible compounds, of which only a small portion are supported by the description (PCT Article 6) and/or can be regarded as having been disclosed in the application (PCT Article 5). In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Therefore, the search was directed to the

International application No. PCT/EP 03/07415

Continuation of I.2

Claim: 1 (in part)

The current Claim 1 relates to a disproportionately large number of possible compounds, of which only a small portion are supported by the description (PCT Article 6) and/or can be regarded as having been disclosed in the application (PCT Article 5). In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Therefore, the search was directed to the parts of the claims that appear to be supported and disclosed in the above sense. Hence, in the framework of the search the U component of the U-V-W compounds defined in Claim 1 was interpreted according to the compounds given in the examples as a compound from the substance class of tubulysins, including closely related homologous compounds. The W component was interpreted as a polymer or biomolecule as per the examples on page 11, lines 4-27.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.



Information on patent family members

Internation opplication No PCT/EP 03/07415

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 9813375	A	02-04-1998	DE AU WO	19638870 A1 4555097 A 9813375 A1	26-03-1998 17-04-1998 02-04-1998



PCT/EP 03/07415

A. KLASS IPK 7	FIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES C07K5/06 A61K47/48		:
Nach der In	nternationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Kl	assifikation und der IPK	
	RCHIERTE GEBIETE		•
IPK 7	rter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymt C07K A61K	100e)	
Recherchie	rte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, s	oweit diese unter die recherchierten Gebiet	e fallen
Während de	er Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete	Suchbegriffe)
EPO-In	ternal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBA	SE, SCISEARCH, CHEM ABS	S Data, CANCERLIT
C. ALS WE	ESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit enforderlich unter Angat	pe der In Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Υ	SASSE F ET AL: "Tubulysins, new		1-6
•	cytostatic peptides from myxobac acting on microtubuli production isolation, physico-chemical and properties" JOURNAL OF ANTIBIOTICS, JAPAN ANTRESEARCH ASSOCIATION. TOKYO, JP,	, biological	
	Bd. 53, Nr. 9, September 2000 (20 Seiten 879-885, XP009014740 ISSN: 0021-8820 das ganze Dokument	000-09),	
Y	WO 98 13375 A (BIOTECHNOLOG FORSO; SASSE FLORENZ (DE); HOEFLE GERH/ 2. April 1998 (1998-04-02) das ganze Dokument		1-6
	-	-/	
	ere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu ehmen	X Siehe Anhang Patentfamilie	
'A' Veröffer aber ni 'E' älteres l	a Kalegorien von angegebenen Veröffentlichungen : ntlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, icht als besonders bedeutsam anzusehen ist Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen dedatum veröffentlicht worden ist	*T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem oder dem Prioritätsdatum veröffentlich Anmeldung nicht kollidiert, sondern nu Erfindung zugrundellegenden Prinzips Theorie angegeben ist: *X' Veröffentlichung von besonderer Bedeu	t worden ist und mit der r zum Verständnis des der oder der ihr zugrundeliegenden
schein andere soll od ausgef		kann allein aufgrund dieser Veröffentik	chung nicht als neu oder auf achtet werden atung; die beanspruchte Erfindung welt beruhend betrachtet
eine Br P Veröffer	ntlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, enutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht millichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach eanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	Veröffentlichungen dieser Kategorie in diese Verbindung für einen Fachmann *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben	naheliegend ist
	Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Re	cherchenberichts
17	7. November 2003	28/11/2003	
Name und P	Poslanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk	Bevollmächtigter Bediensteter	•
	Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Sommer, B	

Formblish PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)



1 -

Internation Aktenzelchen
PCT/EP 03/07415

		03/07415				
C.(Fortsetz	(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN					
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.				
Y	GREENWALD R B: "PEG drugs: an overview" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL, Bd. 74, Nr. 1-3, 6. Juli 2001 (2001-07-06), Seiten 159-171, XP004297521 ISSN: 0168-3659 das ganze Dokument	1-4,6				
Y	DUNCAN R ET AL: "Polymer-drug conjugates, PDEPT and PELT: basic principles for design and transfer from the laboratory to clinic"	1-4,6				
	JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL, Bd. 74, Nr. 1-3, 6 201 (2001 07 06) Soiton 135 146					
	6. Juli 2001 (2001-07-06), Seiten 135-146, XP004297519 ISSN: 0168-3659					
	das ganze Dokument					
Υ .	GARNETT MARTIN C: "Targeted drug conjugates: Principles and progress" ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, Bd. 53, Nr. 2,	5,6				
	17. Dezember 2001 (2001-12-17), Seiten 171-216, XP002261805 ISSN: 0169-409X					
. :	Seite 205, linke Spalte, Absatz 2 -Seite 208, rechte Spalte, Absatz 2					
·	•	1				
:						
		·				
	•					
Ì						
		1				



Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/07415

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Feld I Be	emerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1
Gemäß Arti	ikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:
	nsprüche Nr. eil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
we da	nsprüche Nr. 1 (teilweise) ell sie sich auf Telle der Internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, aß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich i ehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. An	nsprüche Nr. eil es sich dabel um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.
Feld II Be	emerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)
Die internati	tionale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:
s	iehe Zusatzblatt
	a der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeltig entrichtet hat, erstreckt sich dieser ternationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. X Da zu:	a für alle recherchlerbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine isätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
inte	a der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser ternationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die nsprüche Nr.
	er Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recher- ienbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen er- Bt:
Bemerkung	gen hinsichtlich eines Widerspruchs Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt. Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

- 1. Ansprüche: 1-4, 6
 - 1.1. Ansprüche: 1, 2 und 6 (teilweise), 3 und 4 (vollständig)

Konjugate bestehend aus einer Verbindung der Klasse der Tubulysine, einem Linker und einem Polymer sowie damit zusammenhängende Gegenstände;

1.2. Ansprüche: 1, 2 und 6 (teilweise), 5 (vollständig) Konjugate bestehend aus einer Verbindung der Klasse der Tubulysine, einem Linker und einem Biomolekül sowie damit zusammenhängende Gegenstände;

Bitte zu beachten daß für alle unter Punkt 1 aufgeführten Erfindungen, obwohl diese nicht unbedingt durch ein gemeinsames erfinderisches Konzept verbunden sind, ohne Mehraufwand der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, eine vollständige Recherche durchgeführt werden konnte.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1 (teilweise)

Der geltende Patentanspruch 1 bezieht sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art.5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt dem Patentanspruch die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf den Teil des Patentanspruchs gerichtet, welcher im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheint. Aus diesem Grund wurde im Rahmen der Recherche die Komponente U der in Anspruch 1 offenbarten Verbindungen U-V-W gemäss den in den Ausführungsbeispielen angegebenen Verbindungen als Verbindung aus der Substanzklasse der Tubulysine einschliesslich nahverwandter homologer Verbindungen interpretiert. Die Komponente W wurde als Polymer bzw. Biomolekül gemäss den auf Seite 11, Zeile 4-27 offenbarten Beispielen interpretiert.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.





INTERNATIONALER CHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internation, Aktenzeichen
PCT/EP 03/07415

lm Recherchenbericht angeführtes Patentdokume	nt	Datum der Veröffentlichung	- 	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9813375	A	02-04-1998	AU WO	19638870 A1 4555097 A 9813375 A1	26-03-1998 17-04-1998 02-04-1998